

DOCKET NO.: 263662US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Bang LUU, et al.
SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION
FILED: HERewith
INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP03/09244
INTERNATIONAL FILING DATE: July 22, 2003
FOR: INDOLE DERIVATIVE AND DRUG CONTAINING THE SAME

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

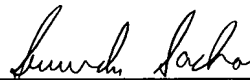
Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Japan	2002-211327	19 July 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP03/09244. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

22.07.03

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 05 SEP 2003

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2002年 7月19日

出 願 番 号
Application Number: 特願2002-211327
[ST. 10/C]: [JP2002-211327]

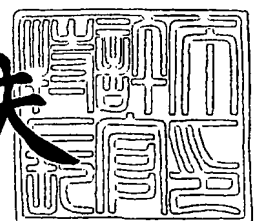
出 願 人
Applicant(s): 明治乳業株式会社

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 8月21日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



Best Available Copy

【書類名】 特許願
【整理番号】 P03351407
【あて先】 特許庁長官 殿
【発明者】

【住所又は居所】 フランス国 F-67084 ストラスブール, バライ
ス パスカル 5

【氏名】 バン リュー

【発明者】

【住所又は居所】 フランス国 F-67084 ストラスブール, バライ
ス パスカル 5

【氏名】 ジャリ クーワー

【発明者】

【住所又は居所】 フランス国 F-67084 ストラスブール, バライ
ス パスカル 5

【氏名】 エレン モイヤー

【発明者】

【住所又は居所】 東京都墨田区緑1丁目26番11号 明治乳業株式会社
医薬事業部内

【氏名】 山田 昌司

【発明者】

【住所又は居所】 東京都墨田区緑1丁目26番11号 明治乳業株式会社
医薬品部内

【氏名】 須磨 幸恵

【発明者】

【住所又は居所】 東京都墨田区緑1丁目26番11号 明治乳業株式会社
医薬品部内

【氏名】 鈴木 啓仁

【特許出願人】

【識別番号】 000006138

【氏名又は名称】 明治乳業株式会社

【代理人】

【識別番号】 110000084

【氏名又は名称】 特許業務法人アルガ特許事務所

【代表者】 有賀 三幸

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 164232

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

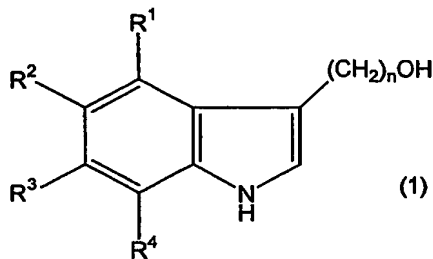
【書類名】 明細書

【発明の名称】 インドール誘導体及びこれを含有する医薬

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 次の一般式 (1)

【化 1】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つは炭素数1～20のアルコキシ基を示し、残余は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、アセチル基又は水酸基を示す。 n は0～30の数を示す)

で表わされるインドール誘導体又はその塩。

【請求項 2】 請求項 1 記載のインドール誘導体又はその塩を有効成分とする医薬。

【請求項 3】 脳機能障害又は神経障害の予防・治療薬である請求項 2 記載の医薬。

【請求項 4】 請求項 1 記載のインドール誘導体又はその塩を有効成分とする幹細胞分化促進剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、優れた神経細胞分化誘導作用を有し、脳細胞を含む全神経細胞の脱落あるいは傷害によって引起される脳機能障害及び神経障害などの予防・治療薬として有用なインドール誘導体、並びにこれを有効成分とする医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

アルツハイマー痴呆症、パーキンソン病は、神経細胞の変性脱落による脳機能障害である。アルツハイマー痴呆症に対しては、コリン・エステラーゼ阻害薬やムスカリン受容体作動薬を用いた治療が行われている。また、パーキンソン病に対しては、ドーパミンの投与あるいはドーパミン様作動薬の投与が行われている。しかし、これら薬剤による治療は対症療法であり、一時的に症状は改善されるが、病態の進行を止めたり遅らせたりするわけではない。

【0003】

運動麻痺は、運動中枢から筋肉に至るまでの運動神経の障害によって随意運動ができない疾患である。大脳から脊髓前角細胞に至る上位運動神経の障害によるものを中枢性麻痺といい、脊髓前角細胞から筋肉に至る下位神経の障害によるものを末梢性麻痺という。運動麻痺は部位により、単麻痺（一肢のみの麻痺）、片麻痺（一側上下肢の麻痺）、対麻痺（両下肢の麻痺）、四肢麻痺に分けられる。個々の症状に合った治療法（リハビリテーション、神経移植）が施されているが、障害のある神経細胞を再生する治療薬はない。

【0004】

上記疾患の予防・治療に対して、神経成長因子（NGF）あるいは脳由来神経栄養因子（BDNF）などの神経栄養因子を用いることも考えられる。しかし、これらの因子は、分子量の大きいペプチドであるため、生体内で容易に分解を受け、また血液脳関門を通過できないことから、投与方法が著しく限定されるという問題がある。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

従って、本発明の目的は、血液脳関門を通過し得る低分子量で、脱落・変性した神経細胞を修復・再生し、種々の神経障害を改善する化合物を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、斯かる実状に鑑み、神経幹細胞を神経細胞へと分化誘導する低分子化合物について種々の探索を行った結果、下記一般式（1）で表されるイン

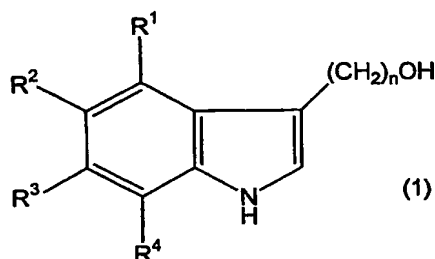
ドール誘導体を見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】

すなわち、本発明は、次の一般式(1)

【0008】

【化2】



【0009】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つは炭素数1～20のアルコキシ基を示し、残余は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、アセチル基又は水酸基を示す。 n は0～30の数を示す)

で表わされるインドール誘導体又はその塩、及びこれを有効成分とする医薬、幹細胞分化促進剤を提供するものである。

【0010】

【発明の実施の形態】

本発明のインドール誘導体は、前記一般式(1)で表されるものである。式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 で示されるアルコキシ基は、炭素数1～20、好ましくは炭素数1～15のもので、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が挙げられ、特にメトキシ基が好ましい。また、炭素数1～6のアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、ブチル基等が挙げられる。

また、 n は0～30の数であり、特に1～20が好ましい。

【0011】

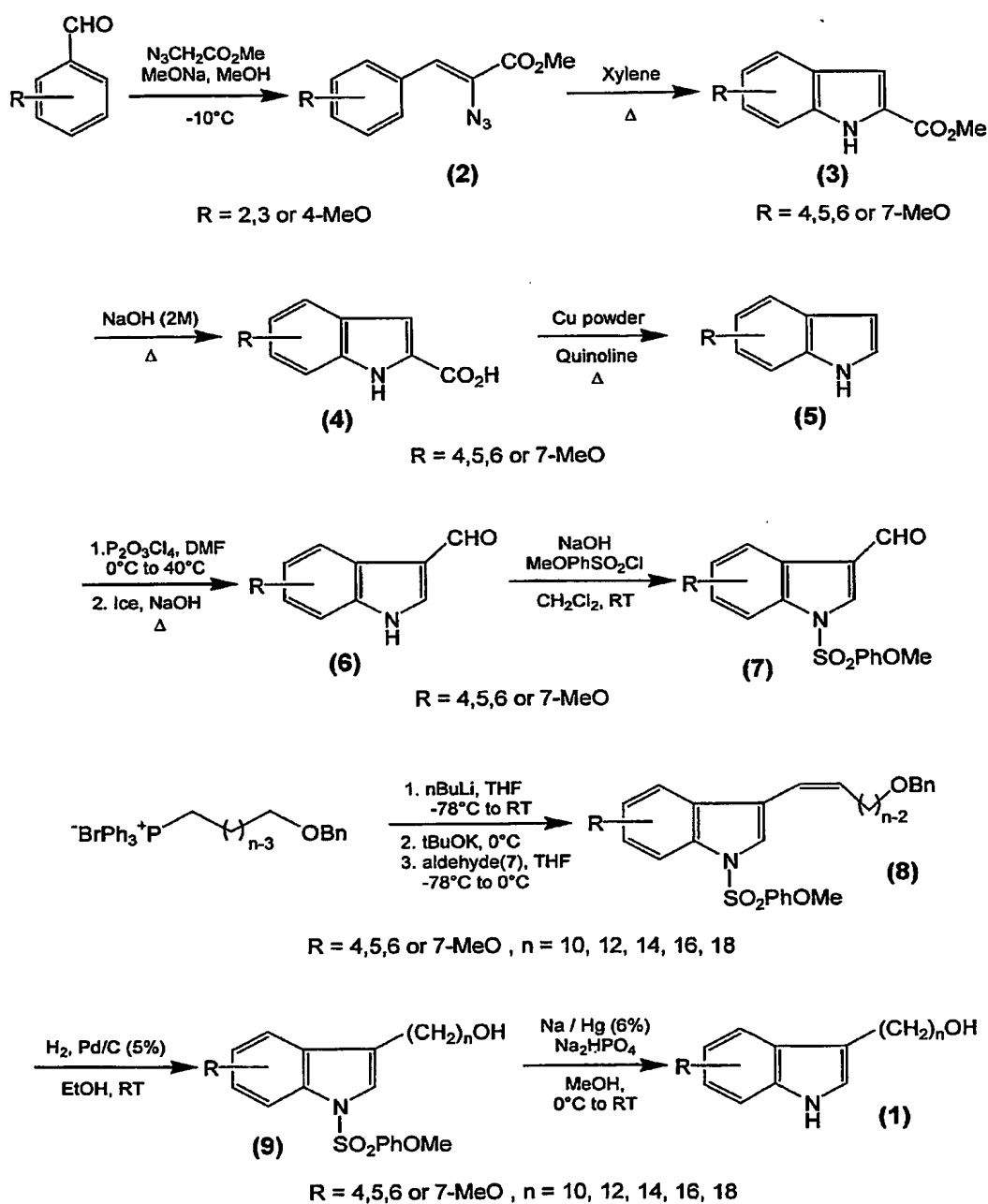
本発明のインドール誘導体(1)としては、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 のいずれか1つがアルコキシ基で、残余が水素原子、 n が1～10のものが好ましい。

【0012】

本発明のインドール誘導体(1)は、例えば次の反応工程に従って製造することができる。

【0013】

【化3】



【0014】

すなわち、アルコキシベンズアルデヒドとアジド酢酸メチルを反応させてアジ

ドエステル (2) を得、これをキシレンに溶解して還流することによりインドールカルボン酸エステル (3) とした後、水酸化ナトリウム水溶液に加えて還流することによりインドールカルボン酸 (4) とし、次いで銅粉及びキノリンの存在下に還流してアルコキシインドール (5) を得る。これに N, N-ジメチルホルムアミド、ピロリン酸ナトリウムを加えて還流してアルデヒド (6) とし、これとアルコキシベンゼンスルホニルクロリドを反応させることにより、アルデヒド (7) を得る。次に、これとベンジルオキシアルキルトリフェニルホスフォニウムブロミドを反応させてアルケン (8) を得、これを水素化することにより、化合物 (9) とした後、脱スルホニル化することにより、インドール誘導体 (1) を得ることができる。

【0015】

前記の各反応で得られる中間体及び目的のインドール誘導体 (1) は、有機合成化学で通常用いられる精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して、単離、精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することができる。

【0016】

本発明のインドール誘導体 (1) は、薬学的に許容される塩、又はその溶媒もしくは水和物の形態であってもよい。また、該化合物には、各種の異性体が存在し得るが、これら全ての異性体も本発明に含まれる。

インドール誘導体 (1) の塩としては、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属塩、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属塩などが挙げられる。

【0017】

このようにして得られる本発明のインドール誘導体 (1) 又はその塩は、神経幹細胞を特異的に神経細胞へと分化誘導する作用を有し、神経細胞の脱落・変性による脳機能障害 (例えばアルツハイマー痴呆症、パーキンソン病等) や、神経障害 (運動麻痺等) の予防・治療薬などの医薬、あるいは幹細胞分化促進剤として有用である。

【0018】

本発明の医薬は、前記インドール誘導体（１）又はその塩を有効成分とするものであり、低分子であることから、経口投与又は非経口投与（筋肉内、皮下、静脈内、坐薬等）のいずれでも投与できる。

経口製剤を調製する場合には、賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、カプセル剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性又は水性の懸濁液剤などとすることができる。

【0019】

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース等が挙げられ、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロースメチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。

【0020】

崩壊剤としては、例えばデンプン、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストラン、ペクチン等が；滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が；着色剤としては、医薬品に添加することが許可されているものが；矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングをすることもできる。

【0021】

また、非経口投与製剤を調製するには、必要により pH調整剤、緩衝剤、保存剤等を添加し、通常の方法により製造すれば良い。溶液を容器に収納後、凍結乾燥等により固形製剤とし、用時調製の製剤とすることもできる。また、一投与量を容器に収納しても、多投与量を同一の容器に収納しても良い。

【0022】

本発明の医薬の投与量は、患者の体重、年齢、性別、症状等によって異なるが、通常成人の場合、一般式（１）で表される化合物として、１日 0.001～3

000mg、特に0.01～1000mgを、1回又は数回に分けて投与するのが好ましい。

【0023】

【実施例】

次に、実施例を挙げて本発明を更に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

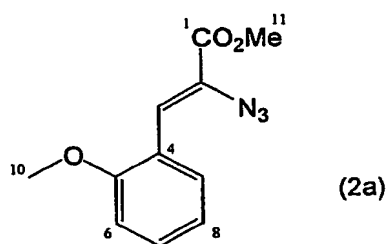
【0024】

実施例1

(1-1) 2-アジド-3-(2-メトキシフェニル)-アクリル酸メチルエステル(2a)の製造:

【0025】

【化4】



【0026】

ナトリウムメトキシド(30%w/w, 22mL, 0.12mol, 4eq)のメタノール(40mL)溶液を-10℃に冷却した。これに、2-メトキシベンズアルデヒド(4g, 29.38mmol, 1eq)及びアジド酢酸メチル(13.5g, 0.12mmol, 4eq)のメタノール(10mL)混合物を、1.5時間かけて滴下して加えた。混合物を更に1.5時間、-10℃で攪拌し、氷水(100mL)に注ぎ、エチルエーテル(100mL)で3回抽出した。抽出液をあわせ、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。ヘキサン-酢酸エチル(90-10)を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで処理し、標記化合物(2a)を黄色固体として得た(4.66g, 収率68%)。

【0027】

TLC : (hexane-AcOEt : 8-2) Rf=0.51

¹H NMR (300MHz), δ : 3.87 (s, 3H, H-11), 3.91 (s, 3H, H-10), 6.89 (d, J=

7.9Hz, 1H, H-6), 6.99 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H, H-8), 7.32(dt, $J=7.9\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, 1H, H-7), 7.40(s, 1H, H-3), 8.19(dd, $J=7.7\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, 1H, H-9).
 ^{13}C NMR (75MHz), δ : 52.81(C-10), 55.57(C-11), 110.44(C-6), 119.64, 120.35(C-3, 8), 122.02(C-4), 125.05(C-2), 130.56, 130.85(C-7, 9), 157.56(C-5), 164.23(C-1).

【0028】

(1-2) 2-アジド-3-(3-メトキシフェニル)-アクリル酸メチルエステル (2b) の製造:

(1-1) と同様にして、標記化合物 (2b) を得た (収率45%)。

TLC: (hexane-AcOEt: 8-2) $R_f=0.53$

^1H NMR (300MHz), δ : 3.84(s, 3H, H-11), 3.91(s, 3H, H-10), 6.89(s, 1H, H-3), 6.92(m, 1H, H-7), 7.30(s, 1H, H-5), 7.33(m, 1H, H-9), 7.43(m, 1H, H-8).

^{13}C NMR (75MHz), δ : 52.91(C-10), 55.29(C-11), 115.34, 115.48(C-5, 7), 123.40(C-9), 125.43(C-3), 125.53(C-2), 129.39(C-8), 134.34(C-4), 159.44(C-6), 163.96(C-1).

【0029】

(1-3) 2-アジド-3-(4-メトキシフェニル)-アクリル酸メチルエステル (2c) の製造:

(1-1) と同様にして、標記化合物 (2c) を得た (収率72%)。

TLC: (hexane-AcOEt: 8-2) $R_f=0.51$

^1H NMR (300MHz), δ : 3.84(s, 3H, H-11), 3.89(s, 3H, H-10), 6.89(s, 1H, H-3), 6.91(d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H, H-5, 9), 7.79(d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H, H-6, 8).

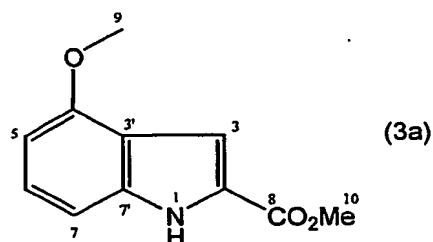
^{13}C NMR (75MHz), δ : 52.73(C-10), 55.31(C-11), 113.92(C-6, 8), 123.07(C-4), 125.69(C-3), 125.96(C-2), 132.39(C-5, 9), 160.50(C-5), 164.25(C-1).

【0030】

(2-1) 4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステル (3a) の製造:

【0031】

【化5】



【0032】

アルゴン雰囲気下、(1-1)で得られたアジドエステル(2a)(3.7g, 15.86mmol, 1eq)をキシレン250mLに溶解した。この溶液を1時間還流した後、減圧下に蒸発させた。得られた固体を、ヘキサン-酢酸エチル(80-20)を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで処理し、標記化合物(3a)を白色固体として得た(2.85g, 収率88%)。

【0033】

TLC : (hexane-AcOEt : 8-2) R_f =0.26

^1H NMR (300MHz), δ : 3.95(s, 3H, H-9), 3.96(s, 3H, H-10), 6.51(d, J =8.1Hz, 1H, H-5), 7.03(d, J =8.1Hz, 1H, H-7), 7.24(t, J =8.1Hz, 1H, H-6), 7.36(s, 1H, H-3), 9.17(s, 1H, H-1).

^{13}C NMR (75MHz), δ : 51.95(C-9), 55.32(C-10), 99.74(C-5), 104.84(C-7), 106.51(C-3), 118.96(C-3'), 125.78(C-2), 126.45(C-6), 138.31(C-7'), 154.61(C-4), 162.51(C-8).

【0034】

(2-2) 5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステル(3b)の製造:

(2-1)と同様にして、標記化合物(3b)を得た(収率34%)。

TLC : (hexane- CH_2Cl_2 : 5-5) R_f =0.11

^1H NMR (300MHz), δ : 3.85(s, 3H, H-10), 3.94(s, 3H, H-9), 7.00(dd, J =8.9Hz, J =2.2Hz, 1H, H-6), 7.08(d, J =2.2Hz, 1H, H-4), 7.14(s, 1H, H-3), 7.32(d, J =8.9Hz, 1H, H-7), 8.91(s, 1H, H-1).

^{13}C NMR (75MHz), δ : 51.94(C-9), 55.66(C-10), 102.52(C-4), 108.32(C-3),

112.75(C-6), 117.09(C-7), 127.47(C-2), 127.81(C-3'), 132.21(C-7'), 154.72(C-5), 162.35(C-8).

【0035】

(2-3) 6-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステル (3c) の製造:

(2-1) と同様にして、標記化合物 (3c) を得た (収率94%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 8-2) Rf=0.19

^1H NMR (300MHz), δ : 3.85(s, 3H, H-9), 3.94(s, 3H, H-10), 6.83(dd, J=9.5 Hz, J=2.2Hz, 1H, H-5), 6.84(s, 1H, H-3), 7.17(d, J=2.2Hz, 1H, H-7), 7.55(d, J=9.5Hz, 1H, H-4), 9.02(s, 1H, H-1).

^{13}C NMR (75MHz), δ : 51.83(C-9), 55.45(C-10), 93.71(C-7), 109.18(C-3), 112.34(C-5), 121.81(C-3'), 123.38(C-4), 125.99(C-2), 138.03(C-7'), 158.90(C-6), 162.50(C-8).

【0036】

(2-4) 7-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステル (3d) の製造:

(2-1) と同様にして、標記化合物 (3d) を得た (収率27%)。

TLC : (hexane-CH₂Cl₂ : 5-5) Rf=0.30

^1H NMR (300MHz), δ : 3.95(s, 3H, H-9), 3.98(s, 3H, H-10), 6.74(d, J=7.9 Hz, 1H, H-6), 7.08(t, J=7.9Hz, 1H, H-5), 7.21(s, 1H, H-3), 7.29(d, J=7.9 Hz, 1H, H-4), 9.09(s, 1H, H-1).

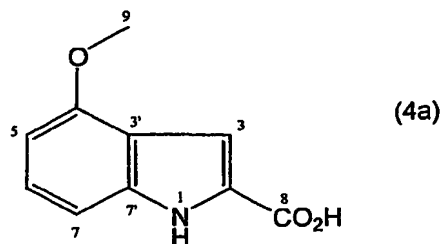
^{13}C NMR (75MHz), δ : 52.05(C-9), 55.50(C-10), 104.24(C-6), 109.05(C-3), 114.89(C-5), 121.31(C-4), 126.93(C-7'), 128.23(C-3'), 128.71(C-2), 146.58(C-7), 162.32(C-8).

【0037】

(3-1) 4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (4a) の製造:

【0038】

【化6】



【0039】

(2-1) で得られたカルボン酸エステル (3a) (4g, 19.49mmol, 1eq) を、水酸化ナトリウム水溶液 (2M, 98mL, 0.20mmol, 10eq) に加えた。この懸濁液を、反応混合物が均一になるまで、攪拌し加熱した後、30分間加熱還流した。混合液を酸性にし、生成した沈殿を酢酸エチル (100mL) で3回抽出した。抽出液をあわせ、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、標記化合物 (4a) を白色固体として得た (3.71g, 収率99%)。

【0040】

^1H NMR (300MHz), δ : 3.91(s, 3H, H-9), 6.55(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H, H-5), 7.06(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H, H-7), 7.09(s, 1H, H-3), 7.19(t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H, H-6), 11.79(s, 1H, H-1), 12.87(s, 1H, H-8).

^{13}C NMR (75MHz), δ : 55.40(C-9), 99.67(C-5), 104.87, 105.83(C-3, 7), 118.38(C-3'), 125.76(C-6), 127.42(C-2), 138.92(C-7'), 154.09(C-4), 162.97(C-8).

【0041】

(3-2) 5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 (4b) の製造:

(3-1) と同様にして、標記化合物 (4b) を得た (収率99%)。

^1H NMR (300MHz), δ : 3.79(s, 3H, H-9), 6.93(dd, $J=8.9\text{Hz}$, $J=2.2\text{Hz}$, 1H, H-6), 7.03(s, 1H, H-3), 7.13(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H, H-4), 7.36(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H, H-7), 11.64(s, 1H, H-8), 12.86(s, 1H, H-1).

^{13}C NMR (75MHz), δ : 55.12(C-9), 101.89(C-4), 106.84(C-3), 113.26(C-6), 115.70(C-7), 127.06(C-2), 128.52(C-3'), 132.48(C-7'), 153.73(C-4), 162.65(C-8).

【0042】

(3-3) 6-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸(4c)の製造:

(3-1)と同様にして、標記化合物(4c)を得た(収率99%)。

^1H NMR (300MHz), δ : 3.81(s, 3H, H-9), 6.75(dd, $J=8.8\text{Hz}$, $J=1.9\text{Hz}$, 1H, H-5), 6.90(s, 1H, H-3), 7.05(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H, H-7), 7.55(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, H-4), 11.58(s, 1H, H-1), 12.73(s, 1H, H-8).

^{13}C NMR (75MHz), δ : 55.00(C-9), 93.85(C-7), 107.70(C-3), 111.48(C-5), 121.10(C-3'), 122.68(C-4), 127.09(C-2), 138.22(C-7'), 157.60(C-6), 162.62(C-8).

【0043】

(3-4) 7-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸(4d)の製造:

(3-1)と同様にして、標記化合物(4d)を得た(収率96%)。

^1H NMR (300MHz), δ : 3.94(s, 3H, H-9), 6.80(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H, H-6), 7.02(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H, H-5), 7.11(s, 1H, H-3), 7.25(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H, H-3), 11.65(s, 1H, H-8), 12.82(s, 1H, H-1).

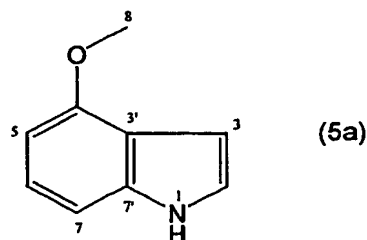
^{13}C NMR (75MHz), δ : 56.24(C-9), 105.02(C-6), 109.09(C-3), 115.12(C-5), 121.55(C-4), 129.06, 129.24, 129.53(C-2, 3', 7'), 147.65(C-7), 163.46(C-8).

【0044】

(4-1) 4-メトキシ-1H-インドール(5a)の製造:

【0045】

【化7】



【0046】

(3-1)で得られたカルボン酸(4a)(3.65g, 19.09mmol, 1eq)、銅粉(84

9mg, 13.36mmol, 0.7eq)及び新たに蒸留したキノリン(50mL)を、2時間還流した。次に、この混合物を冷却し、セライトで濾過した。濾液を氷に注ぎ、溶液を濃塩酸でpH4にし、酢酸エチル(100mL)で3回抽出した。抽出液をあわせ、2M塩酸(100mL)で3回、飽和炭酸水素ナトリウム、次いで食塩水で洗浄した。この有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、ヘキサン-酢酸エチル(85-15)を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで処理し、標記化合物(5a)を白色固体として得た(2.64g, 収率94%)。

【0047】

TLC : (hexane-AcOEt : 8-2) Rf=0.4

^1H NMR (300MHz), δ : 3.99(s, 3H, H-8), 6.57(d, J=7.9Hz, 1H, H-5), 6.70(t, J=2.5Hz, 1H, H-3), 7.03(t, J=7.9Hz, 1H, H-7), 7.10(t, J=2.5Hz, 1H, H-2), 7.16(t, J=7.9Hz, 1H, H-6), 8.13(s, 1H, H-1).

^{13}C NMR (75MHz), δ : 53.34(C-8), 99.59, 99.79(C-3,5), 104.52(C-7), 118.56(C-3'), 122.73, 122.78(C-2,6), 137.25(C-7'), 153.39(C-4).

【0048】

(4-2) 5-メトキシ-1H-インドール(5b)の製造:

(4-1)と同様にして、標記化合物(5b)を得た(収率77%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 8-2) Rf=0.39

^1H NMR (300MHz), δ : 3.87(s, 3H, H-8), 6.50(t, J=2.8Hz, 1H, H-3), 6.89(d, J=8.8Hz, J=2.4Hz, 1H, H-6), 7.13(d, J=2.4Hz, 1H, H-4), 7.19(t, J=2.8Hz, 1H, H-2), 7.28(d, J=8.8Hz, 1H, H-7), 8.06(s, 1H, H-1).

^{13}C NMR (75MHz), δ : 55.86(C-8), 102.34, 102.37(C-3,6), 111.70(C-4), 112.35(C-7), 124.87(C-2), 130.12(C-3'), 130.97(C-7'), 154.20(C-5).

【0049】

(4-3) 6-メトキシ-1H-インドール(5c)の製造:

(4-1)と同様にして、標記化合物(5c)を得た(収率87%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 8-2) Rf=0.38

^1H NMR (300MHz), δ : 3.87(s, 3H, H-8), 6.52(d, J=2.6Hz, 1H, H-3), 6.85(m, 2H, H-5, 7), 7.08(t, J=2.6Hz, 1H, H-2), 7.55(d, J=9.1Hz, 1H, H-4), 7.9

9(s, 1H, H-1).

^{13}C NMR (75MHz), δ : 55.68(C-8), 94.57(C-7), 102.39(C-3), 109.91(C-5), 121.26(C-4), 122.15(C-3'), 123.09(C-2), 136.55(C-7'), 156.40(C-6).

【0050】

(4-4) 7-メトキシ-1H-インドール(5d)の製造:

(4-1)と同様にして、標記化合物(5d)を得た(収率66%)。

TLC: (hexane-AcOEt: 8-2) R_f =0.45

^1H NMR (300MHz), δ : 3.98(s, 3H, H-8), 6.56(t, J =2.7Hz, 1H, H-3), 6.67(d, J =7.7Hz, 1H, H-6), 7.06(t, J =7.7Hz, 1H, H-5), 7.19(t, J =2.7Hz, 1H, H-2), 7.29(d, J =7.7Hz, 1H, H-4), 8.39(s, 1H, H-1).

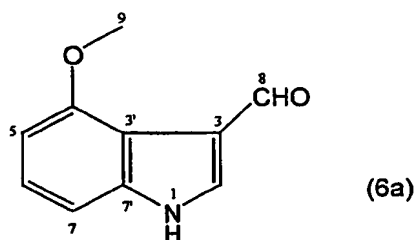
^{13}C NMR (75MHz), δ : 57.63(C-8), 104.04(C-6), 105.21(C-3), 115.76(C-5), 122.47(C-4), 125.98(C-2), 128.79(C-3'), 131.52(C-7'), 148.52(C-7).

【0051】

(5-1) 4-メトキシ-1H-インドール-3-カルバルデヒド(6a)の製造:

【0052】

【化8】



【0053】

0℃において、(4-1)で得られたインドール(5a)(1.7g, 11.55mmol, 1eq)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(4.5mL, 57.76mmol, 5eq)の混合物を攪拌し、ここにピロリン酸ナトリウム(1.9mL, 13.86mmol, 1.2eq)を滴下して加えた。得られた溶液を、0℃で0.5時間、次いで40℃で1時間攪拌した。氷、次いで水酸化ナトリウム水溶液(2M)を加え、混合物を還流下に加熱した。溶液を冷却し、酢酸エチル(50mL)で3回抽出した。抽出液をあわせ、食塩水で洗浄し

、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、ヘキサン-酢酸エチル(60-40)を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで処理し、標記化合物(6a)を白色固体として得た(1.72g, 収率85%)。

【0054】

TLC : (hexane-AcOEt : 6-4) Rf=0.24

^1H NMR (300MHz), δ : 4.00(s, 3H, H-9), 6.72(d, J=8.1Hz, 1H, H-5), 7.09(d, J=8.1Hz, 1H, H-7), 7.21(t, J=8.1Hz, 1H, H-6), 7.92(d, J=3.1Hz, 1H, H-2), 9.36(s, 1H, H-1), 10.50(s, 1H, H-8).

^{13}C NMR (75MHz), δ : 55.24(C-9), 102.18(C-5), 105.74(C-7), 115.49(C-3), 118.03(C-3'), 123.46(C-6), 129.53(C-2), 137.82(C-7'), 153.75(C-4), 186.24(C-8).

【0055】

(5-2) 5-メトキシ-1H-インドール-3-カルバルデヒド(6b)の製造:

(5-1)と同様にして、標記化合物(6b)を得た(収率90%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 5-5) Rf=0.30

^1H NMR (200MHz), δ : 3.83(s, 3H, H-9), 6.92(dd, J=8.9Hz, J=2.5Hz, 1H, H-6), 7.44(d, J=8.9Hz, 1H, H-7), 7.63(d, J=2.5Hz, 1H, H-4), 8.25(s, 1H, H-2), 9.93(s, 1H, H-8), 12.06(s, 1H, H-1).

^{13}C NMR (50MHz), δ : 55.22(C-9), 102.46(C-4), 113.10, 113.19(C-6,7), 117.97(C-3), 124.82(C-3'), 131.73(C-7'), 138.29(C-2), 155.57(C-5), 184.72(C-8).

【0056】

(5-3) 6-メトキシ-1H-インドール-3-カルバルデヒド(6c)の製造:

(5-1)と同様にして、標記化合物(6c)を得た(収率89%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 6-4) Rf=0.14

^1H NMR (300MHz), δ : 3.82(s, 3H, H-9), 6.85(dd, J=8.6Hz, J=2.2Hz, 1H, H-5), 6.99(d, J=2.2Hz, 1H, H-7), 7.98(d, J=8.6Hz, 1H, H-4), 8.05(s, 1H, H-

2), 9.89(s, 1H, H-8), 12.08(s, 1H, H-1).

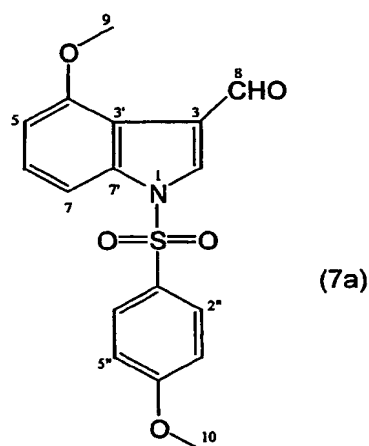
^{13}C NMR (75MHz), δ : 55.03(C-9), 95.24(C-7), 111.56(C-5), 117.94, 118.24 (C-3, 3'), 121.34(C-4), 137.00(C-2), 137.92(C-7'), 156.66(C-6), 184.25(C-8).

【0057】

(6-1) 4-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール-3-カルバルデヒド (7a) の製造:

【0058】

【化9】



【0059】

(5-1) で得られた化合物 (6a) (1.68g, 9.59mmol, 1eq) のジクロロメタン(20mL)溶液に、水酸化ナトリウムペレット(574mg, 14.34mmol, 1.5eq)を加え、この混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド(2.96g, 14.34mmol, 1.5eq)を加え、室温で12時間攪拌した。次に、塩化アンモニウム(100mL)を加え、酢酸エチル(100mL)で3回抽出した。抽出液をあわせ、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、ヘキサン-酢酸エチル(70-30)を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで処理し、標記化合物 (7a) を白色固体として得た (3.15g, 収率97%)

。

【0060】

TLC : (hexane-AcOEt : 6-4) Rf=0.45

^1H NMR (300MHz), δ : 3.84(s, 3H, H-9), 3.95(s, 3H, H-10), 6.99(d, J=8.2Hz, 1H, H-5), 7.15(d, J=9.0Hz, 2H, H-3'', 5''), 7.41(t, J=8.2Hz, 1H, H-6), 7.61(d, J=8.2Hz, 1H, H-7), 8.12(d, J=9.0Hz, 2H, H-2'', 6''), 8.40(s, 1H, H-2), 10.40(s, 1H, H-8).

^{13}C NMR (75MHz), δ : 55.71, 55.90(C-9, 10), 105.47, 105.97(C-5, 7), 115.21(C-3'', 5''), 116.43(C-3'), 121.43(C-3), 126.82(C-6), 127.20(C-7'), 129.14(C-2), 129.86(C-2'', 6''), 135.28(C-1''), 153.88(C-4), 164.32(C-4''), 186.98(C-8).

【0061】

(6-2) 5-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドル-3-カルバルデヒド (7b) の製造:

(6-1) と同様にして、標記化合物 (7b) を得た (収率95%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 5-5) Rf=0.57

^1H NMR (300MHz), δ : 3.81(s, 3H, H-9), 3.84(s, 3H, H-10), 6.93(d, J=8.9Hz, 2H, H-3'', 5''), 6.99(dd, J=9.1Hz, J=2.5Hz, 1H, H-6), 7.71(d, J=2.5Hz, 1H, H-4), 7.81(d, J=9.1Hz, 1H, H-7), 7.88(d, J=8.9Hz, 2H, H-2'', 6''), 8.17(s, 1H, H-2), 10.05(s, 1H, H-8).

^{13}C NMR (75MHz), δ : 55.82(C-9, 10), 104.12(C-4), 114.14(C-6), 114.94(C-3'', 5''), 116.16(C-7), 122.21(C-3), 127.40(C-3'), 128.70(C-7'), 129.57(C-2'', 6''), 135.23(C-1''), 136.69(C-2), 157.80(C-5), 164.51(C-4''), 185.51(C-8).

【0062】

(6-3) 6-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドル-3-カルバルデヒド (7c) の製造:

(6-1) と同様にして、標記化合物 (7c) を得た (収率97%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 6-4) Rf=0.39

^1H NMR (300MHz), δ : 3.85(s, 3H, H-9), 3.99(s, 3H, H-10), 7.07(dd, J=8.8Hz, J=2.2Hz, 1H, H-5), 7.18(d, J=8.9Hz, 2H, H-3'', 5''), 7.44(d, J=2.2Hz, 1H, H-7), 8.01(d, J=8.8Hz, 1H, H-4), 8.10(d, J=8.9Hz, 2H, H-2'', 6''), 8.77(

s, 1H, H-2), 10.05(s, 1H, H-8).

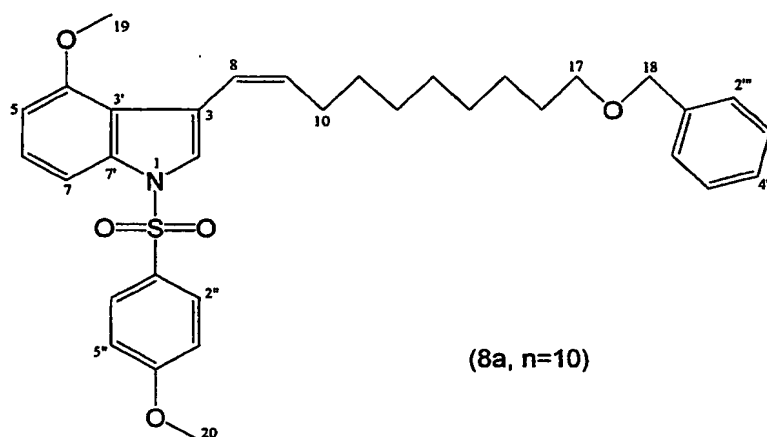
^{13}C NMR (75MHz), δ : 55.55, 55.88(C-9,10), 97.23(C-7), 113.53(C-5), 115.32(C-3'',5''), 119.12(C-3'), 121.48(C-3), 122.41(C-4), 127.23(C-7'), 129.69(C-2'',6''), 135.42(C-1''), 137.32(C-2), 158.21(C-6), 164.30(C-4''), 186.53(C-8).

【0063】

(7-1) 3-(10-ベンジルオキシ-1-デセニル)-4-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール (8a、n=10) の製造:

【0064】

【化10】



【0065】

アルゴン雰囲気下、 -78°C において、9-ベンジルオキシノニルトリフェニルホスフォニウムブロミド(600mg, 1.04mmol, 1.2eq)のTHF(12mL)溶液に、nBuLiのヘキサン溶液(1.5M, 0.7mL, 1.04mmol, 1.2eq)を滴下して加えた。室温で15分間攪拌した後、 0°C において、tert-ブトキシカリウム(117mg, 1.04mmol, 1.2eq)を加え、この溶液を 0°C で15分間攪拌した。次に、 -78°C に冷却し、(6-1)で得られたアルデヒド(7a)(300mg, 0.87mmol, 1eq)のTHF(7mL)溶液をゆっくり加えた。溶液を -78°C で1時間、次いで、 0°C で1.5時間攪拌した。混合液を塩化アンモニウム飽和溶液(50mL)に注ぎ、エチルエーテル

(50mL)で3回抽出した。有機相をあわせ、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、ヘキサン-酢酸エチル(90-10)～(85-15)で溶出するシリカゲルで処理し、標記化合物(8a、n=10)を白色固体として得た(362mg, 収率74%)。

【0066】

TLC : (hexane-AcOEt : 8-2) Rf=0.40

^1H NMR (300MHz), δ : 1.33(s br, 8H, H-12 to 15), 1.47(m, 2H, H-16), 1.62(m, 2H, H-11), 2.32(q, J=6.9Hz, 2H, H-10), 3.47(t, J=6.9Hz, 2H, H-17), 3.77(s, 3H, H-19), 3.86(s, 3H, H-20), 4.51(s, 2H, H-18), 5.70(dt, J=10.6Hz, J=6.9Hz, 1H, H-9), 6.63(d, J=7.8Hz, 1H, H-5), 6.80(d, J=10.6Hz, 1H, H-8), 6.86(d, J=8.9Hz, 2H, H-3'', 5''), 7.16-7.37(m, 6H, H-7, H-2''' to 6'''), 7.38(s, 1H, H-2), 7.58(t, J=7.8Hz, 1H, H-6), 7.80(d, J=8.9Hz, 2H, H-2'', 6'').

^{13}C NMR (75MHz), δ : 26.16(C-10), 29.18-29.76(C-11 to 16), 55.36, 55.58(C-19, 20), 70.49(C-17), 72.84(C-18), 103.87, 104.05(C-3, 5), 106.57(C-7), 114.36(C-3'', 5''), 119.47(C-3'), 120.53(C-2), 122.46(C-6), 125.58(C-8), 127.43(C-4'''), 127.60(C-2''', 6'''), 128.31(C-2'', 6''), 129.01(C-3''', 5'''), 131.69(C-1''), 132.71(C-9), 136.56(C-7'), 138.71(C-1'''), 154.87(C-4), 163.65(C-4'').

【0067】

(7-2) 3-(10-ベンジルオキシ-1-デセニル)-5-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール(8b、n=10)の製造:

(7-1)と同様にして、標記化合物(8b、n=10)を白色固体として得た(収率65%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 7-3) Rf=0.49

^1H NMR (200MHz), δ : 1.31(s br, 8H, H-12 to 15), 1.48(m, 2H, H-16), 1.61(m, 2H, H-11), 2.30(q, J=6.9Hz, 2H, H-10), 3.46(t, J=6.4Hz, 2H, H-17), 3.77(s, 3H, H-19), 3.82(s, 3H, H-20), 4.50(s, 2H, H-18), 5.80(dt, J=11.3Hz,

z, J=6.9Hz, 1H, H-9), 6.34(d, J=11.3Hz, 1H, H-8), 6.85(d, J=8.9Hz, 2H, H-3'', 5''), 6.89-6.94(m, 2H, H-4, 6), 7.33(m, 5H, H-2''' to 6'''), 7.45(s, 1H, H-2), 7.78(d, J=8.9Hz, 2H, H-2'', 6''), 7.87(d, J=9.6Hz, 1H, H-7).

¹³C NMR (50MHz), δ : 26.24(C-10), 29.52-29.82(C-11 to 16), 55.71(C-19, 20), 70.56(C-17), 72.92(C-18), 102.03(C-4), 113.91(C-6), 114.43(C-3'', 5''), 114.60(C-3), 117.55(C-7), 119.42(C-3'), 124.33(C-2), 127.51(C-8), 127.68(C-2''', 6'''), 128.39(C-3''', 5'''), 128.99(C-2'', 6''), 129.23(C-4'''), 129.60(C-7'), 131.86(C-1''), 134.85(C-9), 138.53(C-1'''), 156.35(C-5), 163.73(C-4'').

【0068】

(7-3) 3-(10-ベンジルオキシ-1-デセニル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール(8c、n=10)の製造:

(7-1)と同様にして、標記化合物(8c、n=10)を白色固体として得た(収率91%)。

TLC: (hexane-AcOEt: 8-2) R_f=0.32

¹H NMR (300MHz), δ : 1.31(s br, 8H, H-12 to 15), 1.48(m, 2H, H-16), 1.61(m, 2H, H-11), 2.30(q, J=6.7Hz, 2H, H-10), 3.46(t, J=6.6Hz, 2H, H-17), 3.78(s, 3H, H-19), 3.88(s, 3H, H-20), 4.50(s, 2H, H-18), 5.79(dt, J=11.5Hz, 1H, H-9), 6.35(d, J=11.5Hz, 1H, H-8), 6.87(d, J=8.9Hz, 2H, H-3'', 5''), 6.88(m, 1H, H-5), 7.33(m, 6H, H-4, H-2''' to 6'''), 7.39(s, 1H, H-2), 7.52(d, J=2.0Hz, 1H, H-7), 7.80(d, J=8.9Hz, 2H, H-2'', 6'').

¹³C NMR (75MHz), δ : 26.15(C-10), 29.31-29.75(C-11 to 16), 55.59, 55.79(C-19, 20), 70.48(C-17), 72.84(C-18), 97.92(C-7), 112.25(C-5), 114.39(C-3'', 5''), 117.54(C-4), 119.23(C-3), 120.02(C-2), 122.16(C-8), 124.73(C-3'), 127.43-128.92(C-2'', 6'', C-2''' to 6'''), 129.64(C-1''), 134.73(C-9), 135.60(C-7'), 138.71(C-1'''), 158.09(C-5), 163.70(C-4'').

【0069】

(7-4)

(7-1)と同様にして、以下の化合物を製造した。収率は、表1に示すとおりである。

- 3-(12-ベンジルオキシ-1-ドデセニル)-4-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール(8a、n=12)、
- 3-(14-ベンジルオキシ-1-テトラデセニル)-4-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール(8a、n=14)、
- 3-(16-ベンジルオキシ-1-ヘキサデセニル)-4-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール(8a、n=16)、
- 3-(18-ベンジルオキシ-1-オクタデセニル)-4-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール(8a、n=18)、
- 3-(12-ベンジルオキシ-1-ドデセニル)-5-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール(8b、n=12)、
- 3-(14-ベンジルオキシ-1-テトラデセニル)-5-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール(8b、n=14)、
- 3-(16-ベンジルオキシ-1-ヘキサデセニル)-5-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール(8b、n=16)、
- 3-(18-ベンジルオキシ-1-オクタデセニル)-5-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール(8b、n=18)、
- 3-(12-ベンジルオキシ-1-ドデセニル)-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール(8c、n=12)

【0070】

【表 1】

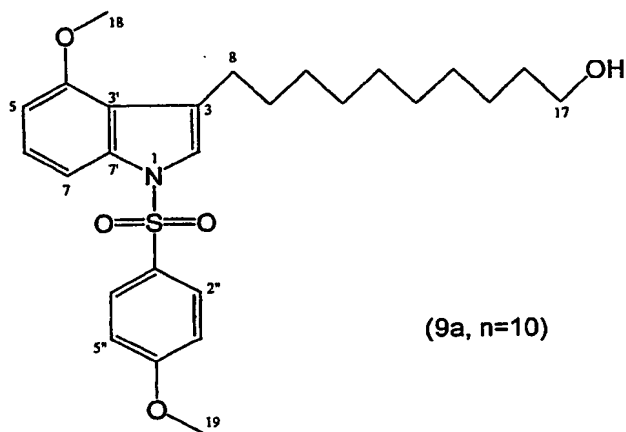
	R	n	Formula	MW	収率
8a	4-MeO	10	C ₃₃ H ₃₉ NO ₅ S	561,73	74%
		12	C ₃₅ H ₄₃ NO ₅ S	589,79	71%
		14	C ₃₇ H ₄₇ NO ₅ S	617,84	45%
		16	C ₃₉ H ₅₁ NO ₅ S	645,89	69%
		18	C ₄₁ H ₅₅ NO ₅ S	673,95	68%
8b	5-MeO	10	C ₃₃ H ₃₉ NO ₅ S	561,73	65%
		12	C ₃₅ H ₄₃ NO ₅ S	589,79	62%
		14	C ₃₇ H ₄₇ NO ₅ S	617,84	84%
		16	C ₃₉ H ₅₁ NO ₅ S	645,89	94%
		18	C ₄₁ H ₅₅ NO ₅ S	673,95	71%
8c	6-MeO	10	C ₃₃ H ₃₉ NO ₅ S	561,73	91%
		12	C ₃₅ H ₄₃ NO ₅ S	589,79	78%

【0071】

(8-1) 10-[4-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール-3-イル]-デカン-1-オール (9a、n=10) の製造:

【0072】

【化11】



(9a, n=10)

【0073】

(7-1) で得られたアルケン (8a、n=10) (350mg, 0.62mmol, 1eq) のエタノール(6mL)溶液に、P a - C (5%, 35mg, 10mol%)を加えた。混合液を水素

1 気圧下、室温で4時間攪拌した。次に、混合物をセライトで濾過した後、濃縮した。残渣を、ヘキサン-酢酸エチル(70-30)を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで処理し、標記化合物(9a、n=10)を白色固体として得た(277mg, 収率93%)。

【0074】

TLC : (hexane-AcOEt : 7-3) Rf=0.13

^1H NMR (300MHz), δ : 1.27(s br, 12H, H-10 to 15), 1.59(m, 4H, H-9,16), 2.76(t, J=7.3Hz, 2H, H-8), 3.64(t, J=6.2Hz, 2H, H-17), 3.78(s, 3H, H-18), 3.85(s, 3H, H-19), 6.61(d, J=8.2Hz, 1H, H-5), 6.85(d, J=8.9Hz, 2H, H-3",5"), 7.15(s, 1H, H-2), 7.18(t, J=8.2Hz, 1H, H-6), 7.56(d, J=8.2Hz, 1H, H-7), 7.77(d, J=8.9Hz, 2H, H-2",6").

^{13}C NMR (75MHz), δ : 25.72(C-15), 26.85(C-9), 29.34-29.80(C-8,10 to 14), 32.79(C-16), 55.18, 55.55(C-18,19), 63.09(C-17), 103.55(C-5), 106.62(C-7), 114.25(C-3",5"), 120.59(C-3), 121.24(C-6), 124.10(C-3'), 125.27(C-2), 128.93(C-2",6"), 129.83(C-1"), 136.95(C-7'), 154.62(C-4), 163.50(C-4")

【0075】

(8-2) 10-[5-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール-3-イル]-デカン-1-オール(9b、n=10)の製造:

(8-1)と同様にして、標記化合物(9b、n=10)を白色固体として得た(収率84%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 7-3) Rf=0.21

^1H NMR (200MHz), δ : 1.29(s br, 12H, H-10 to 15), 1.60(m, 4H, H-9,16), 2.58(t, J=7.4Hz, 2H, H-8), 3.64(t, J=6.4Hz, 2H, H-17), 3.77(s, 3H, H-18), 3.82(s, 3H, H-19), 6.83(d, J=8.9Hz, 2H, H-3",5"), 6.88-6.93(m, 2H, H-4,6), 7.24(s, 1H, H-2), 7.86(d, J=9.6Hz, 1H, H-7), 7.75(d, J=8.9Hz, 2H, H-2",6").

^{13}C NMR (50MHz), δ : 24.92 (C-15), 25.79(C-9), 28.71(C-8), 29.42-29.59(C

-10 to 14), 32.85(C-16), 55.63, 55.76(C-18,19), 63.10(C-17), 102.31(C-4), 113.20(C-6), 114.31(C-3'',5''), 114.74(C-7), 123.56(C-2), 123.95(C-3), 128.92(C-2'',6''), 129.87(C-7'), 130.19(C-3'), 132.35(C-1''), 156.31(C-5), 163.58(C-4'').

【0076】

(8-3) 10-[6-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール-3-イル]-デカン-1-オール (9c、n=10) の製造:

(8-1)と同様にして、標記化合物(9c、n=10)を白色固体として得た(収率80%)。

TLC: (hexane-AcOEt: 7-3) R_f=0.21

¹H NMR (300MHz), δ: 1.28(s br, 12H, H-10 to 15), 1.58(m, 4H, H-9,16), 2.58(t, J=7.3Hz, 2H, H-8), 3.63(t, J=6.6Hz, 2H, H-17), 3.78(s, 3H, H-18), 3.87(s, 3H, H-19), 6.85(d, J=8.9Hz, 2H, H-3'',5''), 6.86(m, 1H, H-5), 7.17(s, 1H, H-2), 7.32(d, J=8.6Hz, 1H, H-4), 7.52(d, J=2.2Hz, 1H, H-7), 7.77(d, J=8.9Hz, 2H, H-2'',6'').

¹³C NMR (75MHz), δ: 24.89(C-15), 25.70(C-9), 28.81(C-8), 29.34-29.52(C-10 to 14), 32.77(C-16), 55.56, 55.78(C-18,19), 63.03(C-17), 98.22(C-7), 111.88(C-5), 114.28(C-3'',5''), 119.94(C-4), 121.29(C-2), 123.60(C-3), 125.09(C-3'), 128.85(C-2'',6''), 129.84(C-1''), 136.39(C-7'), 157.87(C-6), 163.53(C-4'').

【0077】

(8-4)

(8-1)と同様にして、以下の化合物を製造した。収率は、表2に示すとおりである。

12-[4-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール-3-イル]-ドデカン-1-オール (9a、n=12)、

14-[4-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-インドール-3-イル]-テトラデカン-1-オール (9a、n=14)、

16-[4-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-イン
ドール-3-イル]-ヘキサデカン-1-オール (9a、n=16)、
18-[4-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-イン
ドール-3-イル]-オクタデカン-1-オール (9a、n=18)、
12-[5-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-イン
ドール-3-イル]-ドデカン-1-オール (9b、n=12)、
14-[5-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-イン
ドール-3-イル]-テトラデカン-1-オール (9b、n=14)、
16-[5-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-イン
ドール-3-イル]-ヘキサデカン-1-オール (9b、n=16)、
18-[5-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-イン
ドール-3-イル]-オクタデカン-1-オール (9b、n=18)、
12-[6-メトキシ-1-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1H-イン
ドール-3-イル]-ドデカン-1-オール (9c、n=12)

【0078】

【表2】

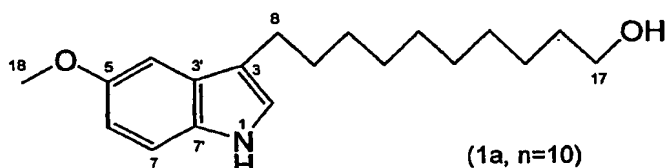
	R	n	Formula	MW	収率
9a	4-MeO	10	C ₂₆ H ₃₅ NO ₅ S	473,63	93%
		12	C ₂₈ H ₃₉ NO ₅ S	501,68	94%
		14	C ₃₀ H ₄₃ NO ₅ S	529,73	57%
		16	C ₃₂ H ₄₇ NO ₅ S	557,79	47%
		18	C ₃₄ H ₅₁ NO ₅ S	585,84	50%
9b	5-MeO	10	C ₂₆ H ₃₅ NO ₅ S	473,63	84%
		12	C ₂₈ H ₃₉ NO ₅ S	501,68	95%
		14	C ₃₀ H ₄₃ NO ₅ S	529,73	91%
		16	C ₃₂ H ₄₇ NO ₅ S	557,79	91%
		18	C ₃₄ H ₅₁ NO ₅ S	585,84	94%
9c	6-MeO	10	C ₂₆ H ₃₅ NO ₅ S	473,63	80%
		12	C ₂₈ H ₃₉ NO ₅ S	501,68	85%

【0079】

(9-1) 10-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-デカン-1-
オール (1a、n=10) の製造:

【0080】

【化12】



【0081】

アルゴン雰囲気下、0℃において、(8-2)で得られたインドール(9b、 $n=10$) (288mg, 0.61mmol, 1eq)の乾燥メタノール(10mL)溶液に、リン酸水素二ナトリウム(173mg, 1.22mmol, 2eq)及びナトリウム・アマルガム(6%, 5g)を加えた。混合物を室温で12時間攪拌した後、塩化アンモニウム(50mL)飽和溶液で急冷し、エチルエーテル(50mL)で3回抽出した。抽出液をあわせ、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、ヘキサン-酢酸エチル(80-20)~(75-25)で溶出するシリカゲルで処理し、標記化合物(1a、 $n=10$)を白色結晶として得た(155mg, 収率84%)。

【0082】

TLC : (hexane-AcOEt : 6-4) $R_f=0.38$

^1H NMR (200MHz), δ : 1.30(s br, 12H, H-10 to 15), 1.57(m, 2H, H-16), 1.71(m, 2H, H-9), 2.71(t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H, H-8), 3.64(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H, H-17), 3.88(s, 3H, H-18), 6.85(dd, $J=8.9\text{Hz}$, $J=2.2\text{Hz}$, 1H, H-6), 6.94(s, 1H, H-2), 7.05(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H, H-4), 7.24(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H, H-7), 7.86(s, 1H, H-1).
 ^{13}C NMR (50MHz), δ : 25.22(C-15), 25.79(C-9), 29.48-29.64(C-10 to 14), 30.04(C-8), 32.87(C-16), 56.08(C-18), 63.15(C-17), 101.15(C-4), 111.75, 111.92(C-6,7), 116.95(C-3), 121.99(C-2), 128.08(C-3'), 131.65(C-7'), 153.82(C-5).

【0083】

(9-2) 10-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-デカン-1-オール(1b、 $n=10$)の製造:

(9-1)と同様にして、標記化合物(1b、 $n=10$)を白色結晶として得

た(収率85%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 6-4) Rf=0.43

^1H NMR (300MHz), δ : 1.31(s br, 12H, H-10 to 15), 1.57(m, 2H, H-16), 1.68(m, 2H, H-9), 2.87(t, J=7.5Hz, 2H, H-8), 3.64(t, J=6.2Hz, 2H, H-17), 3.92(s, 3H, H-18), 6.48(d, J=7.8Hz, 1H, H-5), 6.82(s, 1H, H-2), 6.94(d, J=7.8Hz, 1H, H-7), 7.07(t, J=7.8Hz, 1H, H-6), 7.88(s, 1H, H-1).

^{13}C NMR (75MHz), δ : 25.73(C-15), 26.87(C-9), 29.43-29.60(C-10 to 14), 31.15(C-8), 32.79(C-16), 55.08(C-18), 63.10(C-17), 99.25(C-7), 104.32(C-5), 117.46(C-3), 117.84(C-3'), 119.68(C-6), 122.52(C-2), 138.10(C-7'), 155.02(C-4).

【0084】

(9-3) 14-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-テトラデカン-1-オール(1b、n=14)の製造:

(9-1)と同様にして、標記化合物(1b、n=14)を白色結晶として得た(収率99%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 7-3) Rf=0.25

^1H NMR (300MHz), δ : 1.27(s br, 12H, H-10 to 19), 1.57(m, 2H, H-20), 1.68(m, 2H, H-9), 2.86(t, J=7.3Hz, 2H, H-8), 3.64(t, J=6.4Hz, 2H, H-21), 3.92(s, 3H, H-22), 6.47(d, J=7.8Hz, 1H, H-5), 6.82(s, 1H, H-2), 6.94(d, J=7.8Hz, 1H, H-7), 7.07(t, J=7.8Hz, 1H, H-6), 7.88(s, 1H, H-1).

^{13}C NMR (75MHz), δ : 25.72(C-19), 26.88(C-9), 29.42-29.69(C-10 to 18), 31.18(C-8), 32.80(C-20), 55.07(C-22), 63.10(C-21), 99.23(C-7), 104.31(C-5), 117.45(C-3), 117.88(C-3'), 119.65(C-6), 122.52(C-2), 138.08(C-7'), 155.02(C-4).

【0085】

(9-4) 10-(6-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-デカン-1-オール(1c、n=10)の製造:

(9-1)と同様にして、標記化合物(1b、n=14)を白色結晶として得た(収率84%)。

TLC : (hexane-AcOEt : 7-3) Rf=0.14

^1H NMR (300MHz), δ : 1.30(s br, 12H, H-10 to 15), 1.56(m, 2H, H-16), 1.69(m, 2H, H-9), 2.71(t, J=7.3Hz, 2H, H-8), 3.64(m, 2H, H-17), 3.85(s, 3H, H-18), 6.79(dd, J=8.6Hz, J=2.2Hz, 1H, H-5), 6.85(s, 1H, H-2), 6.87(m, 1H, H-7), 7.47(d, J=8.6Hz, 1H, H-4), 7.81(s, 1H, H-1).

^{13}C NMR (75MHz), δ : 25.20(C-15), 25.71(C-9), 29.39-29.57(C-10 to 14), 30.14(C-8), 32.79(C-16), 55.69(C-18), 63.08(C-17), 94.62(C-7), 108.95(C-5), 117.11(C-3), 119.56, 119.71(C-2,4), 122.12(C-3'), 137.04(C-7'), 156.37(C-6).

【0086】

(9-5)

(9-1)と同様にして、以下に示すインドール誘導体(1)を製造した。いずれの化合物も白色結晶として得られ、収率は表3に、分析データは表4~6に示すとおりである。

12-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ドデカン-1-オール
(1a、n=12)、

14-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-テトラデカン-1-オール
(1a、n=14)、

16-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ヘキサデカン-1-オール
(1a、n=16)、

18-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-オクタデカン-1-オール
(1a、n=18)、

12-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ドデカン-1-オール
(1b、n=12)、

16-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ヘキサデカン-1-オール
(1b、n=16)、

18-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-オクタデカン-1-オール
(1b、n=18)、

12-(6-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ドデカン-1-オール

(1c、n=12)

14-(6-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-テトラデカン-1-オール (1c、n=14)、

16-(6-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ヘキサデカン-1-オール (1c、n=16)、

【0087】

【表3】

	R	n	Formula	MW	収率
1b	4-MeO	10	C ₁₉ H ₂₉ NO ₂	303.44	85%
		12	C ₂₁ H ₃₃ NO ₂	331.49	82%
		14	C ₂₃ H ₃₇ NO ₂	359.55	99%
		16	C ₂₅ H ₄₁ NO ₂	387.6	92%
		18	C ₂₇ H ₄₅ NO ₂	415.65	96%
1a	5-MeO	10	C ₁₉ H ₂₉ NO ₂	303.44	84%
		12	C ₂₁ H ₃₃ NO ₂	331.49	95%
		14	C ₂₃ H ₃₇ NO ₂	359.55	87%
		16	C ₂₅ H ₄₁ NO ₂	387.6	91%
		18	C ₂₇ H ₄₅ NO ₂	415.65	85%
1c	6-MeO	10	C ₁₉ H ₂₉ NO ₂	303.44	84%
		12	C ₂₁ H ₃₃ NO ₂	331.49	80%
		14	C ₂₃ H ₃₇ NO ₂	359.55	92%
		16	C ₂₅ H ₄₁ NO ₂	387.6	91%

【0088】

【表 4】

	R	n	Analysis
1b	4-MeO	10	m.p : 66-67°C UV (acetonitrile) : λ_{\max} : 225nm (ϵ 301465) ; 270nm (ϵ 71091) ; 283nm (ϵ 67263) ; 293nm (ϵ 68010) MS (EI) : 303.4(M^+ , 25) ; 160.3($C_{10}H_{10}NO$, 100) ; 130.4(C_9H_8N , 17) Analysis (%) : calculated C: 75.21, H: 9.63, N: 4.62, O: 10.55 found C: 75.45, H: 9.71, N: 4.54, O: 10.30
		12	m.p : 45-46°C UV (acetonitrile) : λ_{\max} : 226nm (ϵ 287495) ; 270nm (ϵ 81272) ; 283nm (ϵ 75913) ; 292nm (ϵ 73019) MS (EI) : 331.4(M^+ , 32) ; 160.3($C_{10}H_{10}NO$, 100) ; 130.4(C_9H_8N , 16) Analysis (%) : calculated C: 76.09, H: 10.03, N: 4.23, O: 9.65 found C: 76.02, H: 10.10, N: 4.12, O: 9.76
		14	m.p : 48-49°C UV (acetonitrile) : λ_{\max} : 225nm (ϵ 288010) ; 270nm (ϵ 66570) ; 283nm (ϵ 62650) ; 293 nm (ϵ 60840) MS (EI) : 359.5(M^+ , 35) ; 160.3($C_{10}H_{10}NO$, 100) ; 130.4(C_9H_8N , 16) Analysis (%) : calculated C: 76.83, H: 10.37, N: 3.90, O: 8.90 found C: 77.15, H: 10.52, N: 3.77, O: 8.56
		16	m.p : 53-54°C UV (acetonitrile) : λ_{\max} : 225nm (ϵ 295827) ; 270nm (ϵ 68194) ; 283nm (ϵ 64214) ; 293nm (ϵ 62969) MS (EI) : 387.5(M^+ , 43) ; 160.3($C_{10}H_{10}NO$, 100) ; 130.3(C_9H_8N , 15) Analysis (%) : calculated C: 77.47, H: 10.66, N: 3.61, O: 8.26 found C: 77.62, H: 10.76, N: 3.54, O: 8.08
		18	m.p : 65-66°C UV (acetonitrile) : λ_{\max} : 225nm (ϵ 290535) ; 270nm (ϵ 69000) ; 283nm (ϵ 64861) ; 293 nm (ϵ 63535) MS (EI) : 415.5(M^+ , 41) ; 160.3($C_{10}H_{10}NO$, 100) ; 130.3(C_9H_8N , 15) Analysis (%) : Calculated C: 78.02, H: 10.91, N: 3.37, O: 7.70 found C: 78.01, H: 10.98, N: 3.29, O: 7.72

【 0 0 8 9 】

【表 5】

	R	n	Analysis
1a	5-MeO	10	m.p : 75-76°C UV (acetonitrile) : λ_{\max} : 206nm(ϵ 209091) ; 225nm(ϵ 218030) ; 278nm(ϵ 57697) ; 297nm(ϵ 45465) MS (EI) : 303.4 (M^+ , 25) ; 160.3 ($C_{10}H_{10}NO$, 100) ; 145.3 (C_9H_7NO , 7) Analysis (%) : calculated C: 75.21, H: 9.63, N: 4.62, O: 10.55 found C: 75.59, H: 9.79, N: 4.51, O: 10.11
		12	m.p : 82-83°C UV (acetonitrile) : λ_{\max} : 206nm(ϵ 229893) ; 226nm(ϵ 256951) ; 278nm(ϵ 77806) ; 298nm(ϵ 58825) MS (EI) : 331.4 (M^+ , 28) ; 160.3 ($C_{10}H_{10}NO$, 100) ; 145.3 (C_9H_7NO , 6) Analysis (%) : calculated C: 76.09, H: 10.03, N: 4.23, O: 9.65 found C: 76.43, H: 10.15, N: 4.11, O: 9.31
		14	m.p : 87-88°C UV (acetonitrile) : λ_{\max} : 207 nm(ϵ 245040) ; 225nm(ϵ 272280) ; 278nm(ϵ 84870) ; 297nm(ϵ 64200) MS (EI) : 359.5 (M^+ , 35) ; 160.3 ($C_{10}H_{10}NO$, 100) ; 145.3 (C_9H_7NO , 6) Analysis (%) : calculated C: 76.83, H: 10.37, N: 3.90, O: 8.90 found C: 76.86, H: 10.49, N: 3.81, O: 8.84
		16	m.p : 92-93°C UV (acetonitrile) : λ_{\max} : 207nm(ϵ 231449) ; 225nm(ϵ 249020) ; 278nm(ϵ 78327) ; 297nm(ϵ 58439) MS (EI) : 387.5 (M^+ , 35) ; 160.3 ($C_{10}H_{10}NO$, 100) ; 145.3 (C_9H_7NO , 5) Analysis (%) : calculated C: 77.47, H: 10.66, N: 3.61, O: 8.26 found C: 77.76, H: 10.78, N: 3.57, O: 7.89
		18	m.p : 94-95°C UV (acetonitrile) : λ_{\max} : 207nm(ϵ 250653) ; 225nm(ϵ 285366) ; 278nm(ϵ 94624) ; 297nm(ϵ 70594) MS (EI) : 415.5 (M^+ , 38) ; 160.3 ($C_{10}H_{10}NO$, 100) ; 145.3 (C_9H_7NO , 5) Analysis (%) : Calculated C: 78.02, H: 10.91, N: 3.37, O: 7.70 Found C: 77.88, H: 10.99, N: 3.29, O: 7.84

【0090】

【表 6】

	R	n	Analysis
1c	6-MeO	10	m.p : 88-89°C UV (acetonitrile) : λ_{\max} : 206nm(ϵ 189323) ; 228nm(ϵ 279970) ; 275nm(ϵ 56545) ; 292nm(ϵ 57990) MS (EI) : 303.3 (M^+ , 31) ; 160.3 ($C_{10}H_{10}NO$, 100) ; 145.3 (C_9H_7NO , 8) Analysis (%) : calculated C: 75.21, H: 9.63, N: 4.62, O: 10.55 found C: 75.51, H: 9.80, N: 4.48, O: 10.21
		12	m.p : 95-96°C UV (acetonitrile) : λ_{\max} : 204nm(ϵ 165544) ; 229nm(ϵ 252631) ; 276nm(ϵ 39748) ; 294nm(ϵ 44272) MS (EI) : 331.4 (M^+ , 32) ; 160.3 ($C_{10}H_{10}NO$, 100) ; 145.3 (C_9H_7NO , 7) Analysis (%) : calculated C: 76.09, H: 10.03, N: 4.23, O: 9.65 found C: 76.31, H: 10.16, N: 4.17, O: 9.36

【 0 0 9 1 】

試験例 1

WeissとReynolds(1996)の方法に準じて、E S細胞から神経幹細胞の作成を行った。すなわち、マウス胎児より線条体を摘出し、E G F (20ng/mL)を含む培養液中に細胞を分散させ、5 % C O₂及び3 7 °Cの環境下で5日間培養を行った。その後、Dissociation Medium(Sigma社製)中、400rpmの条件で5分間遠心を行い、神経幹細胞の塊であるNeurospheresを得た。このNeurospheresを培養液中に分散させ、同一条件で培養を行い、セカンダリーNeurospheresを得た。

2 4 穴のプレート内に入れた滅菌カバー・ガラスをポリオルニチン溶液 (3 0 μ g/mL)で一晩処理した後、リン酸緩衝液で3回濯ぎ、各カバー・ガラスにNeurospheresが2 0 ~ 5 0 個になるように植えた。エタノールで1 0⁻⁶Mの濃度に調整した被検化合物を適用し、Neurospheresが十分に分化する期間 (通常2 4 時間) 培養した。ここで、被検化合物としては、実施例で得られたインドール誘導体 (1 a、n=1 0)、(1 a、n=1 2)、(1 a、n=1 4)、(1 a、n=1 6) 及び (1 a、n=1 8) を用い、被検化合物を用いないものをコントロールとした。

十分に分化したNeurospheresを4 %パラ・ホルムアルデヒドで固定し、リン酸緩衝液で洗浄後、5分間0. 5 % Triton-X100を加え、再びリン酸緩衝液で洗浄を行った。神経細胞を標識するマウス・モノクローナル抗体の抗MAP2(2a+2b) (S

igma社)、オリゴデンドロサイトを標識するマウス・モノクローナル抗体の抗O4 (Boehringer社)及びアストロサイトを標識するウサギ・ポリクローナル抗体の抗GFAP (DAKO社)を加え、室温で1時間あるいは4℃で一晩培養した。抗マウスIgM抗体及び蛍光指示薬を加え室温で1時間培養し、リン酸緩衝液で洗浄した後、共焦点顕微鏡上にカバー・ガラスを設置し、Neurospheresの分化を観察した。結果を図1に示す。

図1の結果より、本発明のインドール誘導体(1)は、神経幹細胞の塊であるNeurospheresを神経細胞へと分化誘導する作用を有することが確認された。

【0092】

【発明の効果】

本発明のインドール誘導体(1)又はその塩は、神経幹細胞を特異的に神経細胞へと分化誘導する作用を有し、神経細胞の脱落・変性による脳機能障害(例えばアルツハイマー痴呆症、パーキンソン病等)や、神経障害(運動麻痺等)の予防・治療薬などの医薬として有用である。

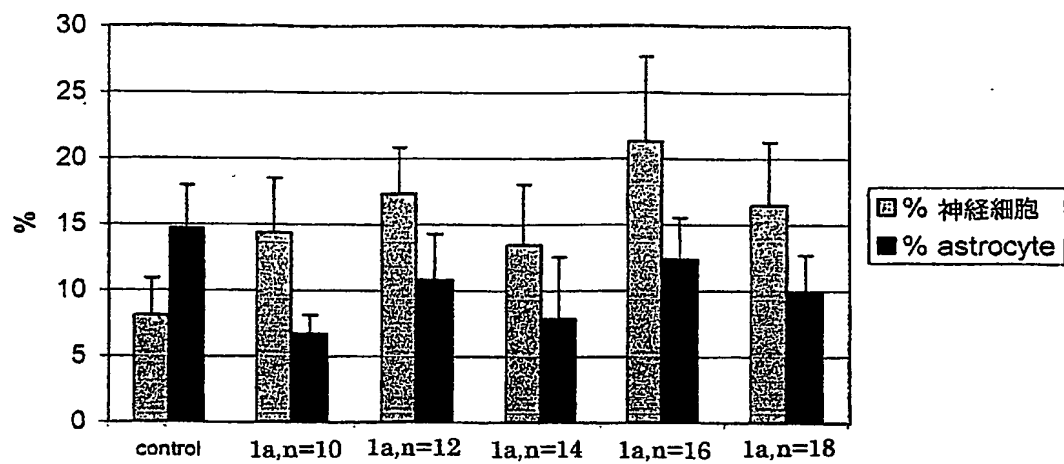
【図面の簡単な説明】

【図1】

試験例1において、本発明のインドール誘導体(1)の神経細胞分化誘導作用を測定した結果を示す図である。

【書類名】 図面

【図 1】

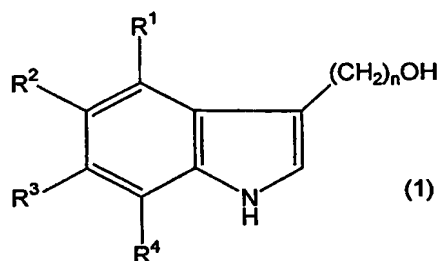


【書類名】 要約書

【要約】

【解決手段】 一般式 (1)

【化1】



(式中、R¹、R²、R³及びR⁴の少なくとも1つは炭素数1～20のアルコキシ基を示し、残余は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、アセチル基又は水酸基を示す。nは0～30の数を示す)

で表わされるインドール誘導体又はその塩、及びこれを有効成分とする医薬、幹細胞分化促進剤。

【効果】 本発明のインドール誘導体(1)は、神経幹細胞を特異的に神経細胞へと分化誘導する作用を有し、神経細胞の脱落・変性による脳機能障害や、神経障害の予防・治療薬などの医薬として有用である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-211327
受付番号	50201065397
書類名	特許願
担当官	第四担当上席 0093
作成日	平成14年 7月22日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年 7月19日

次頁無

特願 2 0 0 2 - 2 1 1 3 2 7

出 願 人 履 歷 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 6 1 3 8]

1. 変更年月日
[変更理由]

住 所
氏 名

1 9 9 0 年 8 月 1 4 日

新規登録

東京都中央区京橋 2 丁目 3 番 6 号

明治乳業株式会社

2. 変更年月日
[変更理由]

住 所
氏 名

2 0 0 1 年 1 0 月 2 日

住所変更

東京都江東区新砂 1 丁目 2 番 1 0 号

明治乳業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.